



TITLE:

BCGとFT 207による免疫化学療法

AUTHOR(S):

塩田, 隆三; 野村, 義信; 児島, 豊明; 加藤, 篤二; 日笠, 頼則

CITATION:

塩田, 隆三 ...[et al]. BCGとFT 207による免疫化学療法. 日本外科宝函
1977, 46(6): 748-756

ISSUE DATE:

1977-11-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/208227>

RIGHT:

BCG と FT 207 による免疫化学療法

日本バプテスト病院外科 塩田 隆三, 野村 義信

同 院 内 科 児島 豊明

同 院 泌 尿 科 加藤 篤二

京都大学医学部外科学教室第2講座

日 笠 頼 則

〔原稿受付：昭和52年8月24日〕

Chemoimmunotherapy with BCG and FT 207

RYUZO SHIODA and YOSHINOBU NOMURA

Surgical Department of the Japan Baptist Hospital

TOYOAKI KOJIMA and TOKUJI KATO

Medical and Urological Department of the Japan Baptist Hospital

YORINORI HIKASA

The 2nd Division, Surgical Department of Kyoto University School of Medicine

Chemoimmunotherapy with administration of BCG by a multiple puncture tine technique and oral or parenteral use of FT 207 has been found to be effective in prolonging the postoperative survival of patients with cancers of the gastrointestinal tract and other solid malignant neoplasms when it is introduced after maximum reduction of tumor burden by surgical resection. However, this combination chemoimmunotherapy is not applicable to all cases since the systemic administration of BCG may enhance rather than inhibit the growth of residual tumors. It is very important, therefore, to predict the success or failure of chemoimmunotherapy with BCG and FT 207 by evaluating the changes in several parameters, such as immunoglobulins, serum protein fractions, T-cells, blastogenesis, cytotoxicity, MIF, etc. Some of these are time consuming tests, requiring highly specialized equipment and techniques. In practice, it is very difficult to examine all of these parameters at once and at short intervals. For the moment, there is no other way to select quick and reliable parameters from the routine laboratory examinations.

Changes in lymphocytes in the peripheral blood which were analyzed before, during and after BCG immunotherapy showed that the percentage of lymphocytes was the most reliable prognostic index in postoperative patients with cancers, more reliable than the

Key words : BCG, FT-207, Active immunotherapy (AI), Immunological restoration (IR), Immunological enhancement (IE), Percentage of lymphocytes (%L), Lymphocytes count (L/mm³), T-cell count (T/mm³), Percentage of E-rosette forming cells (%E-RFC), CRP, α_2 -Globulin, IgA, IgG, IgM. Present address : Surgical Department of the Japan Baptist Hospital, 47, Yamanomotochoyo, Kitashirakawa, Sakyo-ku, Kyoto 606.

lymphocyte count, T-cell count or percentage of E-rosette forming cells. CRP and the skin reaction to BCG inoculation were also important parameters. When a decrease in percentage of lymphocyte, a positive CRP and negative skin reaction to BCG occur simultaneously during chemoimmunotherapy, BCG should be discontinued without delay. These three parameters are the minial essential factors determining the application of BCG immunotherapy.

要 旨

近年癌に対する免疫療法が盛んになり、多くの免疫療法剤が使用されている。しかし約10年前から欧米ではじめられた BCG による非特異的免疫療法は本邦ではまだ一般化されていない。特に消化器癌に対しての応用はすくない。胃癌を主とする消化器癌および乳癌の術後に BCG 生菌多刺法投与と FT 207 を主とした化学療法を併用したところ、従来の成績より良好な結果を得たので若干の考察を加え報告する。

はじめに

BCG は固形腫瘍に対しては、移植成功後は何時 BCG による active immunotherapy (AI) をはじめても、その腫瘍の発育を抑制⁴⁾しない。そればかりかかえって発育を促進¹⁰⁾することがあると報告されている。しかし腫瘍細胞の絶対数を放射線照射や外科的摘出術により減少させた後に BCG の AI を応用する時は腫瘍の再発は有意に防止される^{2) 7) 14)}。したがって本法は担癌体より癌病巣を可久的に除去した後に起こなう事を原則とする。本法の主目的は BCG 生菌を全身性に術後担癌体に投与することにより減弱したと想像される宿主免疫防禦機能を賦活し、immunological restoration (IR) を達成せんとするものである。本法の臨床応用にさいしては適応をすみやかに決定しなければならない。このために複数のパラメーターの変動を療法の前中後を通じて追跡する必要がある。代表的パラメーターとしては免疫グロブリン、血清蛋白分画、T細胞、リンパ球幼若化率、標的細胞障害試験、MIF 等がえらばれるが、これらの中には測定に時間がかかったり、特殊な技術や装置を要するものがあり、一般向きしないばかりか、被免疫療法者が多数の場合には全例について測定出来ないことがある。そこで簡単でしかも信頼出来るパラメーターを一般臨床検査範囲内でさがさなければならない。次の3つのパラメーターは本法適応決定要因のミニマムである。担癌体の免疫応答能テストとして数多くのものがあるが、BCG多刺法投与時にみられる皮膚反応は他のテストをおこなう必要がなく最も信頼出来るものである。若し BCG に対す

る皮膚反応が陰性であれば、その担癌体には BCG に対する反応もおこし得ない事を意味し、BCG 以外のいかなる adjuvant を用いて AI をおこなっても IR は望めない事を示唆するものと思われる。その他の適応決定要因については後述するが、末梢血リンパ球百分率(%L)と CRP 反応は重要で、療法中 CRP の陽転と%Lの減少が同時にくりかえし認められる時は immunological enhancement (IE) が最もうたがわれる。療法終了後も定期的に各パラメーターを追跡し、若し細胞性免疫能の低下が認められる時には追加免疫をおこなう。この間 FT 207 は耐薬可能な限り長期連続投与をおこなう。かくして免疫療法と化学療法の両面より residual cancer の撲滅を徹底的におこない、転移と再発の防止をはかれば、かなり進行した癌といえども長期生存あるいは治癒がのぞまれる。

方法と免疫療法 adjuvant

Adjuvant としては日本 BCG 製造会社の凍結乾燥 80mg アンプルを使用した。使用直前に懸濁液を作製し、両上腕、両臀部に約 5 cm 平方の区画をえがき懸濁液 0.25ml を塗布し 9 針管針にて場所をずらしながら16回スタンピングする。一患者あたり 40mg 相当の生菌懸濁液を使用し、2週間おきに10回くりかえし、これを1免疫治療単位とした。

併用化学療法

MMC, 5-Fu, Esquinon, Cylocite 等の術中、術後短期投与をおこなったが、最近では術直後より FT 207 を1日 800mg 静脈内投与する事になっている。術後1ないし2週間後より経口又は経肛投与にきりかえる。投与期間は副作用がなく耐薬可能な限り長期連続投与を原則とする。

対象患者

胃、結腸、直腸、乳癌患者を対象とした。但し20才未満の若年者、早期および末期重症患者は除外した。病期はステージⅡからⅣまでであり、治癒切除、非治癒切除、単開腹後1ヶ月以内に BCG 免疫療法を開始した。

検 査

1) ツベルクリン反応 担癌体の免疫応答能をしらべるために療法前に PPD 皮内反応を主に使用した。

表

症例 番号	姓 名	手術時 年 令	性	手 術 名	手 術 年 月 日	病 理 診 断	手術時肉眼的 所 見	PPD	BCG 反応	
									(-)	(+)
1	河○勝	49	♂	胃亜全摘	6・27・73	UC ^{a)}	S ₂ P ₀ H ₀ N (+)	(±)		(+)
2	長○繁○	66	♂	同 上	10・6・72	TAC ^{b)}	S ₂ P ₀ H ₀ N ₀	(+)		(+)
3	西○達	68	♂	胃全摘	9・25・72	UC	S ₁ P ₀ H ₀ N ₀			(+)
4	戸○夕○	62	♀	胃切除	2・8・73	PTAC ^{c)}	S ₂ P ₀ H ₀ N ₀	(-)		(+)
5	池○勝○	40	♂	胃亜全摘	7・4・73	UC	S ₂ P ₁ H ₀ N (+)	(++)		(+)
6	田○周○	40	♂	胃全摘	4・17・74	UC+ AAC ^{d)}	S ₂ P ₀ H ₀ N (+)	(-)		(+)
7	前○政○	45	♂	胃切除	5・22・74	UC	S ₂ P ₀ H ₀ N (+)	(-)		(+)
8	阿○か○	58	♀	胃亜全摘	6・26・74	PAC ^{e)}	S ₂ P ₀ H ₀ N (+)	(-)		(+)
9	関○ハ○	66	♀	胃全摘	8・7・74	TAC	S ₂ P ₀ H ₀ N (+)	(±)		(+)
10	今○千○	52	♀	胃亜全摘	10・9・74	UC	S ₂ P ₀ H ₀ N (+)	(-)		(+)
11	河○元○	49	♀	胃全摘	7・24・74	TAC	S ₁ P ₀ H ₀ N ₀	(+)		(+)
12	藤○栄○	53	♀	同 上	8・10・72	AC ^{f)}		(±)		(+)
13	北○和○	68	♂	胃切除	10・5・74	TAC	S ₂ P ₀ H ₀ N (+)	(-)	(-)	
14	徳○房○	52	♀	胃亜全摘	1・6・75	AAC	S ₂ P ₀ H ₀ N (+)	(≡)		(+)
15	千○伸○	60	♂	同 上	1・22・75	UC	S ₂ P ₀ H ₀ N (+)	(±)		(+)
16	梅○達○	55	♂	胃腸吻合	2・12・25	AC	S ₃ P ₁ H ₀ N (+)	(+)		(+)
17	大○温	65	♀	試験開腹	6・18・75	AC	S ₃ P ₃ H ₀ N (+)	(-)	(-)	
18	和○利○	66	♂	胃亜全摘	11・22・74	TAC	S ₃ P ₀ H ₀ N (+)	(-)	(-)	
19	北○あ○	67	♀	同 上	3・26・75	AAC	S ₃ P ₁ H ₀ N (+)	(-)		(+)
20	酒○吉○	62	♂	試験開腹	8・18・75	AC	S ₄ P ₃ H ₃ N (+)	(±)		(+)

- a) UC=undifferentiated carcinoma
b) TAC=tubular adenocarcinoma
c) PTAC=Papillotubular adenocarcinoma
d) AAC=anaplastic adenocarcinoma
e) PAC=papillary adenocarcinoma
f) AC=adenocarcinoma, mainly metastatic

2) BCG に対する皮膚反応

- (-) 無反応
(±) 接種野に発赤点が散在する。
(+) 発赤を伴う丘疹が散在する。
(++) 接種区画全面に発赤丘疹が認められる。
(≡) 発赤を伴う丘疹が互に隔合する。
(≡≡) 最強の反応で水疱や膿疱を形成し後に浅い潰瘍や痂皮を形成する。

上記の如く (-) から (≡≡) までの6段階に分類し接種後2週目毎に反応の強度を記録する。10回の接種期間内での最強の反応をえらび (-) から (+) までを陰性, (++) 以上のものを陽性と新たに分類する。これは後の統計処理を簡単にするためにおこなった。

3) 末梢血液

一般検査のほかに E-rosette 形成細胞 (E-RFC) と

リンパ球幼若化率を測定する。

- 4) 免疫グロブリン
IgA, IgG, IgM の三者を測定する。
5) 血清蛋白分画
標準電気泳動法による血清蛋白分画測定 のほかに α₁-AT, α₂-M を随時測定する。
6) CRP
7) 肝機能検査
アルカリフオスファターゼ, GOT, GPT, LDH と イソメラゼを測定する。
8) その他
レントゲン検査は随時おこなう。診察にさいしては全身診察と直腸診を毎回必ずおこなう。体温, 体重, 自他覚的症狀等を詳細にプログレスに記録する。

成績と考察

1

副作用			併用化学療法								術後生存月数 1977・3月まで		BCG効果	
かゆみ	熱	リンパ 腺腫	品名	総量	品名	総量	品名	総量	品名	総量	生	死	有	無
(+)	(+)	(-)	5Fu	6g	MMC	16mg	Cy1	160g	FT207	9.6g		45	(+)	
(+)	(-)	(-)									53		(+)	
(+)	(-)	(-)									54		(+)	
(+)	(-)	(-)	5Fu	7.5g	MMC	28mg	Cy1	40mg	FT207	39.2g	49		(+)	
(+)	(+)	(-)	5Fu	10.3g	MMC	44mg	Cy1	120mg	FT207	216g		23		(-)
(+)	(-)	(-)									35		(+)	
(+)	(+)	(-)	5Fu	4.0g	MMC	32mg	FT207	397.6g				23	(+)	
(+)	(+)	(-)	5Fu	2.5g	MMC	20mg	FT207	135g				33	(+)	
(+)	(-)	(-)	5Fu	2g	MMC	16mg	FT207	76g				13		(-)
(+)	(-)	(-)									29		(+)	
(卅)	(+)	(-)									32			(-)
(+)	(-)	(-)									55		(+)	
(-)	(-)	(-)	FT207	?								8		(-)
(+)	(-)	(-)	FT207	48g								9		(-)
(+)	(-)	(-)	5Fu	4.0g	Esq	8mg	FT207	157g				25	(+)	
(+)	(-)	(-)	5Fu	3.0g	Esq	6mg	FT207	279.2g				10		(-)
(-)	(-)	(-)	FT207	62.4g	Esq	4mg						3		(-)
(-)	(-)	(-)	FT207	28g								9		(-)
(+)	(+)	(-)	Esq	78mg	FT207	26g						11		(-)
(+)	(-)	(-)	FT207	134g								7	(+)	

20例の胃癌患者に対しおこなった本法の結果を表1にまとめて示した。療法前のツベルクリン皮内反応は、担癌体では疑陽性や陰性が多い事がわかった。肺結核の既往の有無や進行度に関しては有意な差は認められなかった。BCGに対する皮膚反応では陰性に3つのタイプと陽性に2つのタイプがある事がわかった。即ち、無反応のもの、接種頭初陽性を示しその後反応を示さなくなるもの、終始(+)までの反応を示す陰性と、第1回接種より(+)以上の反応を示すものと、頭初陰性で接種をくりかえす内に陽転する陽性とがある。本反応はツベルクリン反応とことなり進行した担癌体でも陽性を示すものが表に示す如く高率に認められた。この事は進行癌患者でも delayed cutaneous hypersensitivity reaction (DCHR) をおこす能力が残っている事を示すものであり、なんらかの手段で弱った宿主の細胞性免疫防禦機能をよみがえらせ、IR が達成される可能性を示唆するものである。副作用には微熱が接種後1両日あるもののほかに見るべきものはなかったが、接種部位のかゆみが共通の最大の副作用であった。BCG 免疫療法の効果判定は困難で

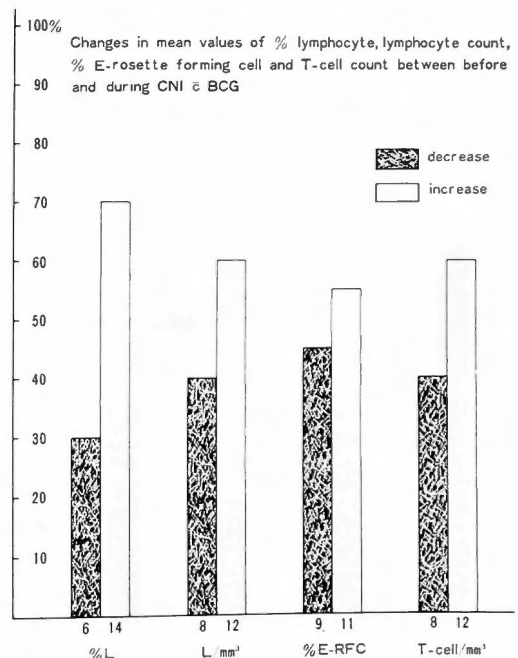


図 1

あるが各パラメーターの変化、術後生存月数、臨床症状等を参考にして決定した。次に別の20例の担癌体について、本療前と中における末梢血リンパ球百分率(%L), リンパ球絶対数(L/mm^3), E-rosette 形成細胞百分率(%E-RFC), T細胞絶対数(T/mm^3)の変動を比較検討したところ図1に示す如く、これら4つのパラメーターの平均値の増減に差があることがわかった。即ち、BCG接種に対する末梢血リンパ球の反応は測定方法と種類によりことなることがわかった。T細胞の測定にはまだ問題があり、T細胞絶対数よりもリンパ球絶対数⁶⁾の方が細胞性免疫能の指標として信頼がおけるといわれている。われわれの場合では L/mm^3 と T/mm^3 は同一変動傾向を示した。%E-RFCは前二者および%Lと多少ことなつた傾向を示した。そこでこれらの4つのパラメーターのうちいずれが本法に関連してこのましいものか否かを決定しなければならない。このために同一患者群について死亡率を夫々のパラメーター別にもとめたところ、図2に示すごとく、療法中夫々の平均値において増加したもので死亡したものは%Lが一番少なく7%であるのに反し%E-RFCでは増加したものの死亡率が減少したもののよりも多く、TおよびLの傾向とも逆傾向を示した。この事は免疫療法により%E-RFCが増加したから予後は良好であるといふべきでない事を意味し、T細胞

胞中の subpopulation の変動を追跡する必要性を強く暗示するものである。一方これらパラメーターの平均値が療法中減少した場合の死亡率は %L=67%, L=38%, T=38%, %E-RFC=22%と%Lが最もよく予後を反映した。療法中%L平均値が10%以上減少したものはすべて死亡した。さらに50例の担癌体についてしらべたところ図3に示すごとく、BCG療法で%Lが増加したものの62%, 減少したものの38%であった。死亡率では%Lが減少したものでは全体の死亡率50%をはるかにこえた78.9%であった。同一の患者群について個々および平均術後生存月数をしらべたところ、図4に示す如く、療法中%L平均値が増加した群の生存月数は24.8ヶ月であるのにたいし%Lが減少した群では18.4ヶ月であり、さらに%Lが10%以上減少した群では16.0ヶ月と短かくしかも13例中12例が死亡した。末梢血リンパ球のBCGによるAIに対する変動には次のようなタイプがあることがわかった。即ち、図5に示すごとくIからIVまでのタイプと亜タイプである。タイプIは療法中%Lが増加するもので、Iaは期間中増加するが終了と同時に療法前値にもどるもの、Ibは終了後もしばらく高値を示すもの、Icは終了後療法中の値より高値を示すものである。タイプIIは療法で増加するが終了前後に一時低下するものである。IIaは終了直後に低下したあと増加する

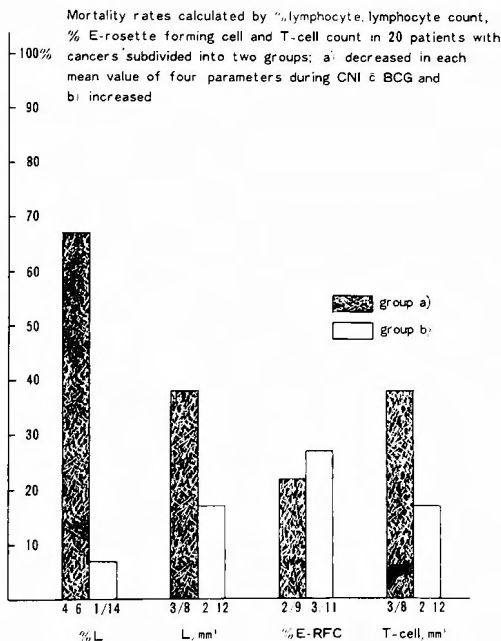


図 2

Changes in mean values of % lymphocyte between before and during CNI & BCG in 50 patients with cancers, mortality and survival rates in the same group of patients and two subgroups; a) decreased in % lymphocyte during CNI & BCG and b) increased

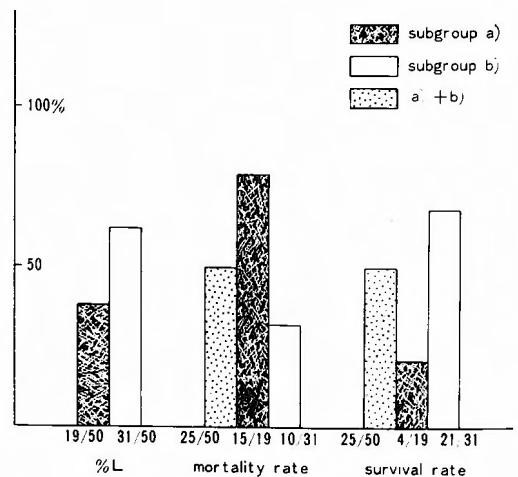


図 3

もの、IIb は療法中増加するが次第に低減し、療法前値よりもさがったあと増加するものである。タイプIIIは増加するが途中で低下し終了後もリバウンドを示さず療法前値よりも低値を示すものである。タイプIV

Numbers and percentages, nos of dead or alive percentages of survival and mortality rates, and mean postoperative survival months in 50 patients showing an increase, a decrease and a decrease more than 10 % in percentage of the peripheral lymphocytes during CNI + BCG.

	increased in % L		decreased in % L		decreased > 10 %		Total	
Nos.	31	50	19	50	13	50	50	
%	62.0		38.0		26.0			
Nos. of dead or alive	alive		dead		alive		dead	
	21	10	4	15	1	12	25	25
% survival & mortality	sur.		sur.		sur.		sur.	
	67.7	32.3	21.1	78.9	7.7	92.3	50	50
Individual mean survival months	sur.		sur.		sur.		sur.	
	26.3	21.7	26.5	16.2	32	14.7	26.4	18.4
Mean survival months	24.8		18.4		16.0		22.4	

図 4

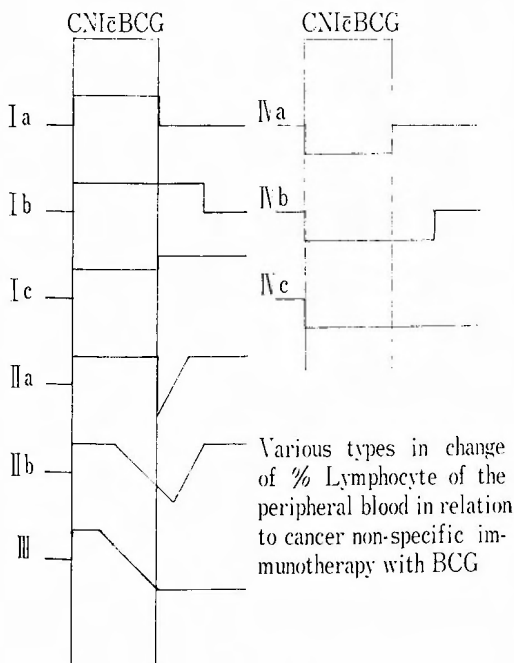


図 5

は %L が BCG 投与により減少するもので IVa は期間中だけ低値を示す。IVb は終了後もしばらく低値が続く。IVc は終了後前値にもどらないものである。タイプ I と II は予後良好な症例が多く、タイプ III, IV には不良な予後を示すものが多く認められた。この事は BCG による AI により担癌体に抗 BCG リンパ球が生産される場合はそのリンパ球が殺癌細胞作用を発揮する可否かは別問題としても希望がもてるが、抗 BCG リンパ球もふえない場合には絶望的で⁹⁾ある事を示唆するものと思われる。抗 BCG リンパ球は BCG 菌しか攻撃しない事は免疫学上明白であるが、担癌体では免疫監視機構が弱っているから、BCG による AI により抗 BCG リンパ球をつくる能力が賦活出来るならばあるいは癌細胞を直接又は間接的に攻撃するリンパ球の生産を誘発出来るかもしれない。以上の成績から本免疫療法の適応決定にあたり末梢血リンパ球の変動がいかに重要な意味をもつかがわかる。特に % E-RFC よりも T 細胞数およびリンパ球絶対数が、それらよりも最も簡単に測定出来る %L が担癌体の予後を適確に反映した事は興味深いものがある。BCG による AI では T 細胞系のリンパ球のみが刺激され液性抗体産生への影響は少ないといわれているが、実際には BCG 投与により液性抗体の増加がおこる場合がある。特に癌細胞を BCG と一緒に使用した場合に著明である。免疫グロブリンの内注目すべきものは IgG であり、この変動は γ -グロブリンの変動とよく相関し、これら両者が療法中正常値上限を越えて異常増加する場合は既に報告¹³⁾した如く、IE の可能性が大である。肝転移の場合にも同様の変化が認められる。 α_2 -グロブリンの変化も重要で CRP と共に癌の増悪時に随伴する炎症を反映し、増加と陽転がおこる場合は警戒しなければならない。BCG による AI にさいしては肝内ツベルクローム形成の¹²⁾報告があるが、菌株の差よりも、投与量と投与方法が原因になるようである。静脈内投与の如く急速投与時には必ず肝障害をおこすのみならず重篤は全身症状⁸⁾を呈する場合が多いが、緩連投与ではおこらない。実際に多刺法投与ではこの危険性は全くないといってよい。CRP は担癌体のすべてに陽性になるわけではないが、それは増悪時には殆んどの症例において陽転する。50例の担癌体のうち死亡した25例についてしらべたところ死亡前癌が再発ないし増悪した時期に陽転したものは90%以上であった。本法中に陽転する場合は特に注意が必要であり、反応陽性が持続して観察される場

表 2

症例1 加○日○子 No. 22460 Total gastrectomy, Splenectomy (R₂)UC. S₂P₁H₀N₁(+) ow(+) aw(+)

M	D	RBC	HB	WBC	% Baso	% Eosin	% Stab	% Seg	% Lym	% Mono	% RFC	% NRFC	T-cell	IgA	IgG	IgM	CRP	TSP	% Alb	% α ₁	% α ₂	% β	% γ	A	G
9	3	410	9.4	4300	0	1	4	59	36	0				110	680	103	(-)	5.6	69.9	4.8	11.0	6.8	7.5	2.32	
9	24	350	9.4	4300	2	14	3	44	37	0				195	850	131	4(+)	6.2	57.5	5.3	14.9	8.5	13.8	1.35	
10	7			6200	1	3	5	54	37	0	54	46	1239												
10	21	382	11.0	3600	2	4	2	41	51	0				155	810	140	(-)	7.2	72.5	1.4	7.1	6.2	12.8	2.64	B C G 免疫期間
11	18	392	12.4	4500	1	7	3	45	44	0	55	45	1089	155	1170	136	(-)	7.4	73.4	1.9	6.3	6.3	12.1	2.76	
12	16	384	12.4	6300	0	2	4	60	34	0	70	30	1521	150	1200	156	(-)	7.8	68.4	2.8	7.5	7.5	13.8	2.16	
1	20	315	11.7	5400	0	3	4	62	31	0	49	51	820	134	1160	136	(-)	7.2	74.8	0.5	4.3	7.0	13.4	2.97	
2	27	369	12.4	5300	0	3	2	61	33	1	43	57	752	156	1170	140	(-)	7.2	71.2	1.5	6.1	6.6	14.6	2.47	
3	17	315	11.4	5100	0	7	4	58	31	0	33	67	522	120	990	124	(-)	6.8	75.7	1.0	3.8	6.2	13.3	3.12	
4	14	342	12.6	5500	1	1	1	60	36	0	63	37	1067	136	1090	132	(-)	6.8	66.5	4.2	8.9	9.4	11.0	1.99	
5	12	351	12.0	5900	1	3	1	50	45	0	62	38	1646	120	1080	132	(-)	7.0	70.4		7.6	8.9	12.9	2.38	
6	9	345	12.4	6200	0	0	3	51	43	4	67	33	1780	128	1100	112	(-)	7.3	67.9	2.7	7.1	8.2	13.8	2.12	

症例2 白○庄○ No. D-5377 Subtotal gastrectomy, Tubular adenocarcinoma S₂P₀H₀N₁(+) aw(-) ow(-)

4	22			4500	0	0	1	49	50	0	64	36	1440	205	1270	126	(-)	6.4	68.6	2.0	7.8	5.9	16.7	2.18	
5	13	439	13.3	6400	1	0	4	53	42	0	61	39	1640	165	1400	92	4(+)	7.2	71.4	0.7	7.4	5.1	15.4	2.50	
6	10	368	11.4	6800	0	0	4	61	35	0	50	50	1190	175	1530	131	(-)	7.2	68.7	1.8	5.9	5.3	18.3	2.19	B C G 免疫期間
7	8	410	12.8	5600	0	1	3	62	34	0				195	1620	218	(-)	7.6	71.0	1.0	5.0	5.0	18.0	2.45	
7	29			5100	0	1	2	39	58	0	62	38	1834				(-)								
8	12	394	12.4	7500	0	1	4	70	24	1	48	52	864	160	1430	160	3(+)	7.4	69.4	2.9	5.8	5.8	16.1	2.27	
9	9	433	13.0	4000	0	0	5	52	42	1	52	48	874	170	1590	146	7(+)	7.4	60.8	4.2	9.9	6.3	18.8	1.55	
10	21	397	13.0	10100	0	0	4	83	13	0				190	1770	187	2(+)	7.5	55.8	4.3	11.4	7.1	21.4	1.26	
11	18	439	12.6	4700	1	3	2	55	33	1	64	36	1143	150	1700	146	(+)	7.2	65.1	2.4	7.5	7.5	17.5	1.87	
12	16	452	13.7	3900	1	0	4	62	33	0	62	38	798	140	1450	160	(-)	7.6	64.1	3.0	8.0	6.8	18.1	1.79	
2	4	516	16.0	4600	0	2	8	57	33	0				230	1350	150	4(+)	6.4	56.7	3.8	14.6	5.7	19.2	1.31	

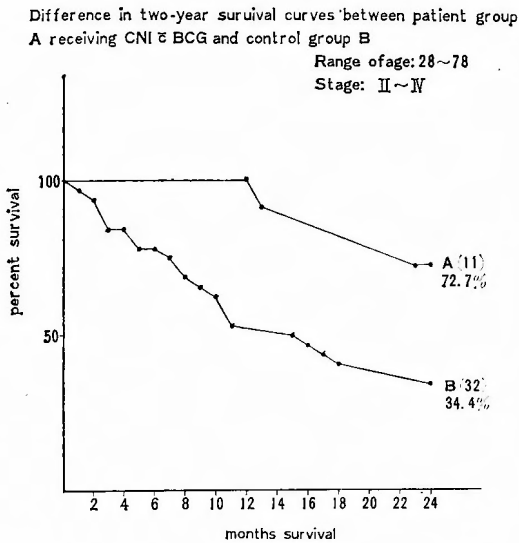


図 6

合は他の因子の変動をぬきにしてもすでに癌が増悪ないし再発転移している場合が多い、勿論このさい CRP 反応を陽転させる癌以外の原因を除外しなければならない。以上述べた複数のパラメーターの変動を同期的に把握し本免疫化学療法をおこなった結果、図 6 に示すごとく、胃癌患者の二年生存率において本法を受けた群と受けなかった対象群との間に歴然とした差を認めた。この差は癌の進行度、手術手技、抗癌剤の違いによるのではないかと疑問に思われるかもしれないが、抗癌剤のちがいを除いてはこの有意差を生むほどのものは考えられない。実際、FT 207 は他の抗癌剤に比較し、造血器の機能や細胞性免疫能に対する障害作用は少なく 1 日 800mg 程度の投与量は安心して維持出来る。感受性の高い分化癌に対してはかなり有効であり、上記の差の出現に貢献したと思われる。しかし FT 207 といえども副作用¹¹⁾¹⁵⁾がないわけではない。特に食欲を著しく障害する場合は、細胞性免疫能も低下することがある。しかし栄養状態が通常にたもたれていても徐々に貧血、リンパ球減少が大量連続投与時にみられる事がある。この場合 BCG による AI をおこなう事により FT 207 の副作用が中和されるのみならず、食欲増進、アルブミン増加、リンパ球増加、貧血解消がおこり、非治癒切除例においても早期又は一時社会復帰が可能となり、思わぬ長期延命が認められることがある。最近では BCG と癌病巣の proximity³⁾を考慮して BCG 生菌浮遊液を直接摘出不

能な癌病巣や転移巣に注入し良好な経過を示す症例を経験している。癌性腹膜炎に応用したところ、腹水消失のみならず、腫瘍の縮小消退を認めている。BCG 生菌の作用には異所性全身投与と局所投与間⁵⁾にちがいがあられるがはっきりとした事はまだわからない。最後に代表的な胃癌症例の各パラメーターの変動を BCG 多刺法投与の前中後にわたり追跡したものを表 2 に示す。症例 1 は %L はタイプ IIb に属し、T 細胞もリバウンド後増加し予後良好である。症例 2 は本療法中 IE をおこしたものである。%L はタイプ III を示し、T 細胞は低下し、CRP は療法中陽転をくりかえし、 α_2 -グロブリン、 γ -グロブリンも増加し本法終了後もなく死亡した。

結 論

- 1) 担癌体の BCG に対する皮膚反応が陽性である事は減弱した細胞性免疫能が少なくとも BCG に対して残っている事を示す。
- 2) BCG 皮膚反応が陽性の担癌体の予後は陰性に比較し良好である。
- 3) E-rosette 形成細胞の末梢血中の増加は必ずしも樂觀出来ない。
- 4) T 細胞絶対数とリンパ球絶対数の変動はよく比例するが、これよりも %L の変動が鋭敏であり、BCG による AI の適応決定要因中最も重要なものである。
- 5) %L のタイプには種々あるが、タイプ III, IV は予後不良の場合が多い。
- 6) CRP の陽転、IgG、 α_2 -グロブリン、 γ -グロブリンの異常増加が、%L の減少と同時に認められる場合には IE や肝転移の可能性が大であり、すみやかに本療法を中断すべきである。
- 7) 以上のパラメーターが同時に異常を示す場合は一般臨床において癌の存在を強く暗示するものである。
- 8) パラメーターに異常がなく FT 207 に見るべき副作用がなく持長出来れば、消化器癌および乳癌の術後補助療法として本法はすぐれていると思われる。

References

- 1) 秋吉 毅, 他: 制癌剤の細胞性免疫に及ぼす影響の検討における cytotoxicity test の応用第 1 報. 癌と化学療法 2, 807-810, 1975.
- 2) Baldwin RW and Pimm MV: BCG immunotherapy of local subcutaneous growths and post-surgical pulmonary metastases of a trans-

- planted rat epithelioma of spontaneous origin. *Int J Cancer* **12**: 420-427, 1973.
- 3) Bast RC Jr et al : BCG and cancer. *New England Journal of Medicine* **290**: 1413-1420, 1974.
 - 4) Florentin I : Experimental basics of BCG systemic immunotherapy. *Cancer Immunology and Immunotherapy* **1**: 7-9, 1976.
 - 5) Hanna MG Jr et al : Histopathology of tumor regression after intralesional injection of mycobacterium bovis. IV. Development of immunity to tumor cells and BCG. *Journal of the National Cancer Institute* **51**: 1897-1908, 1973.
 - 6) Lee YN : Peripheral lymphocyte count and subpopulations of T and B lymphocytes in benign and malignant diseases. *Surgery Gynecology & Obstetrics* **144**: 435-450, 1977.
 - 7) Levy JG et al : The relationship of immune status to the efficacy of immunotherapy in preventing tumor recurrence in mice. *British Journal of Cancer* **30**: 289-296, 1974.
 - 8) Mathé G : Surviving in company of BCG. *Cancer Immunology and Immunotherapy* **1**: 3-5, 1976.
 - 9) Morton DL et al : Immunological factors which influence response to immunotherapy in malignant melanoma. *Surgery* **68**: 158-164, 1970.
 - 10) Old LJ et al : The role of the reticuloendothelial system in the host reaction to neoplasia. *Cancer Research* **21**, 1281-1300, 1961.
 - 11) 尾崎 隆, 他 : 制癌剤 N_1 -(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil の亜急性および慢性毒性試験, 応用薬理, **5**, 543-554, 1971.
 - 12) Schwarzenberg L et al : Human toxicology of BCG applied in cancer immunotherapy. *Cancer Immunology and Immunotherapy* **1**, 69-76, 1976.
 - 13) Shioda R et al : Cancer immunotherapy with BCG for patients with stomach cancers. *Archiv fuer Japanische Chirurgie* **45**: 356-368, 1976.
 - 14) Sparks FC et al : Ajuvant pre-operative and postoperative immunochemotherapy for mammary adenocarcinoma in rats. *Surgical Forum* **24**: 118-121, 1973.
 - 15) 藪内洋一, 他 : 制癌剤 N_1 -(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil, FT-207 の一般薬理作用), 応用薬理 **5**: 569-584, 1971